AUS DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. MADELUNG) UND AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT (DIREKTOR: PROF. DR. EWALD) IN STRASSBURG

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EINWIRKUNG VON BAKTERIENTOXINEN AUF DEN ÜBERLEBENDEN MEERSCHWEINCHEN-URETER

INAUGURAL-DISSERTATION

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

VORGELEGT VON

KARL PRIMBS

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1913

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität STRASSBURG
Referent: Dr. v. Lichtenberg
Korreferent: Prof. Dr. Madelung

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Der Urin fließt nicht in ununterbrochenem Strom durch den Ureter in die Blase, sondern wird durch aktive Bewegungen dieses Kanals hinabbefördert. Es ist allgemein bekannt, daß der Harnleiter peristaltische Bewegungen macht, die immer von oben beginnen und bis zur Blase sich fortpflanzen. Der Kanal kontrahiert sich dabei nicht in seiner ganzen Ausdehnung, sondern allmählich von Abschnitt zu Abschnitt in fortschreitenden Wellen, die von der Niere zur Blase laufen. Die Welle kann auch früher auf dem Wege zur Blase verschwinden, ohne sie zu erreichen; es gibt sogar lokale Kontraktionen (Lewin und Goldschmidt).

Antiperistaltische Bewegungen, ausgehend von der Blase zur Niere hin, werden unter normalen Verhältnissen nicht beobachtet (Valentin, Donders, Ludwig, Engelmann).

Bei seinen Kontraktionen wird der Ureter bleich, nimmt eine mehr walzenförmige Gestalt an und wird härter. Auf die Kontraktion folgt sogleich eine Erschlaffung der Wand, wobei der Ureter sich wiederum abflacht und seine rote Farbe wieder annimmt, zugleich erweitert sich sein Lumen. Die Kontraktionen wiederholen sich in gewissen Zeiträumen, wobei die Ureteren gewöhnlich unabhängig voneinander sich zusammenziehen. Die peristaltischen Wellen des Ureters kombinieren sich mit Verkürzungen des Kanals und seitlichen Verlagerungen desselben. Die Verkürzungen sind sehr erheblich; weniger bemerklich sind die seitlichen Verschiebungen.

Jeder Teil des Ureters ist reizbar und reagiert auf mechanische, thermische und elektrische Reize mit Kontraktionen. Hingegen erhält man keine Ureterkontraktion durch Reizung der Blasenschleimhaut. Dieses Verhalten ist anatomisch begründet durch die Forschungen von Disse, der nachgewiesen hat, daß die Muskulatur des Ureters in keinem Zusammenhang mit der der Blase steht, sondern von ihr durch eine Bindegewebsschicht geschieden ist.

Gegenwärtig sind alle Autoren darüber einig, daß als Quelle der Kontraktionen des Ureters sein Nervensystem anzusprechen ist (Protopopow, Setschenoff, Ranvier, Stern). Der Ureter besitzt nämlich in einer gut entwickelten Muskulatur ein reichlich verzweigtes System von nervösen Elementen, das in der ganzen Ausdehnung des Kanals mit Ganglienzellen versehen ist. Die früheren Autoren (Engelmann) haben die Ureterkontraktionen als rein reflektorisch erachtet, indem sie die hereintretenden Harntropfen als Reflexerreger ansprachen. Auch heute noch erscheint dieser Reflex vielleicht als Hauptregulator der Ureterbewegungen. Der Harn kann auf die Ureterwand entweder chemisch oder auch mechanisch einwirken. Der Einfluß der chemischen Zusammensetzung der Flüssigkeit, die durch den Kanal geht, ist von Protopopow erwiesen worden, der mit verschiedenen Flüssigkeiten Versuche anstellte. Das Hindurchfließenlassen verschiedener Flüssigkeiten beschleunigt die Ureterkontraktionen, zu anderen verhält sich der Harnleiter ziemlich gleichgültig. Der Harn wirkt bei seinem Eintritt in den Ureter auch noch mechanisch auf ihn, durch Dehnung seiner Wand. Sokoloff und Luchsinger haben bewiesen, daß der bis zu einem gewissen Grade anwachsende Harndruck die Ureterkontraktionen beschleunigt und verstärkt und umgekehrt. Zu demselben Resultate gelangten Lewin und Goldschmidt.

Nach Engelmann, Stern und Aksne gibt es auch Ureterkontraktionen ohne Harneintritt. Man beobachtet Kontraktionen nicht nur an ausgeschnittenen ganzen Ureteren, sondern sogar an einzelnen Stücken desselben. Daraus folgt, daß ein jeder Teil des Ureters zu selbständigen Kontraktionen fähig ist, unabhängig von Nebeneinflüssen, und daß die Quelle der Bewegungen sich in der Wand des Kanals selbst befindet, d. h. der Ureter besitzt automatische Bewegungen, wie z. B. das Herz. Nach Stern ist der Charakter der peristaltischen Bewegungen des isolierten Ureters identisch mit denjenigen, welche man im Organismus beobachtet. Aksne stimmt damit im allgemeinen überein, doch hat er den Eindruck empfangen, als ob die Kontraktionen des isolierten Ureters oder seiner Stücke für die erste Zeit energischer sind als im normalen Zustande, aber dafür auch in größeren Zwischenräumen aufeinanderfolgen. Stern hat an den isolierten Ureterstücken niemals antiperistaltische Kontraktionen beobachtet, dagegen sah Aksne, daß die mit der Blase im Zusammenhange gelassenen Stücke sich stets nur antiperistaltisch kontrahierten, ganz gleich, ob das Ureterstück vollständig isoliert oder im Zusammenhang mit dem umgebenden Gewebe gelassen war.

Zu weiteren Aufschlüssen über die Tätigkeit der Ureteren am Menschen selbst haben Beobachtungen bei Menschen, die mit Blasenektopie behaftet sind, und cystoskopische Untersuchungen geführt. In dem von

Slansky beobachteten Fall von Blasenektopie zeigten die der Uretermündung entsprechenden Schleimhautwülste beiderseits die merkwürdige Erscheinung, daß sie sich in einer Ausdehnung von etwa $1^1/_2$ cm genau nach je 15 Sekunden einmal wurmförmig zusammenzogen, sich dabei etwas erigierten und ganz aufeinanderlegten, worauf sie wieder erschlafften und auseinanderwichen. Dieser Bewegung schloß sich die seitliche Umgebung der Schleimhautwülste auf ca. 1 cm weit in allmählich verschwindendem Grade an. Die Bewegung selbst dauerte vom Beginn der Kontraktion bis zur vollständigen Erschlaffung 5 Sekunden, worauf dann eine Ruhepause von 10 Sekunden folgte, und der Vorgang dann von neuem begann. Der Abfluß des Urins war an diese Bewegungen nicht gebunden, indem zwar meistens, aber nicht immer während der Kontraktion ein Tropfen entleert wurde, und andererseits in der Ruhepause der Urin mitunter ununterbrochen abfloß.

Barringer hat durch cystoskopische Untersuchungen gefunden, daß neben den Ganglien des Harnleiters selbst wahrscheinlich ein nervöses Zentrum für die Ureterenkontraktionen existiert, welches bewirkt, daß die Kontraktionen beider Ureteren synchron verlaufen. Bei normalen Harnleitern ferner zeigen die Zusammenziehungen der Ureteröffnungen an, daß Urin durchfließt, doch es besteht kein Zusammenhang zwischen den Ureterkontraktionen und der Menge des entleerten Urins.

Der Ureter durchbohrt die Blasenwand in schiefer Richtung, und sein Endstück ist in geringer Ausdehnung unmittelbar unter der Mucosa der Blase gelegen. Diese bildet um das Orificium vesicale eine Duplikatur, die in Gestalt einer Lippe über die Öffnung hervorragt. Diese Vorrichtung am Orificium vesicale und das schiefe Durchbohren der Blasenwand gewinnen für die Physiologie des Ureters eine große Bedeutung. Bei normalem Individuum wird dadurch der Harnrückfluß aus der Blase in die Ureteren verhindert. Mit anwachsender Harnfüllung der Blase wächst allmählich der intravesicale Druck. Die genannte, klappenförmige Duplikatur wird an die Öffnung gepreßt, wobei zugleich auch der submucöse Teil des Ureters komprimiert wird.

Was die pathologische Physiologie des Ureters anbelangt, so interessieren uns vor allem seine funktionellen Störungen. Am klarsten liegen für die betreffenden Untersuchungen die Verhältnisse, wenn der Ureter teilweise oder vollständig durchtrennt ist. Der durchschnittene Ureter wird bei der Cystoskopie keinen Harn entleeren. Es kann aber am Orificium vesicale immerhin eine gewisse Aktion beobachtet werden, die durch periodische Kontraktionen der Portio intramuralis hervorgerufen wird. Diese Erscheinung wird zuweilen bei Beschreibung klinisch beobachteter Fälle als „Leergehen" des Ureters bezeichnet. Wie lange das Blasenende des durchschnittenen Harnleiters leer geht, darüber läßt sich vorläufig nichts sagen. Aller Wahrscheinlichkeit nach hören diese Bewegungen

nach einer gewissen Zeit auf, da das Blasenende der Atrophie verfällt. Alksne hat mehrere Tierversuche angestellt, wobei er die Ureterschnittwunde bis zu zirka einem Drittel des Zirkumferenz reduzierte. Er hat dabei beobachtet, daß die peristaltischen Wellen auch solche kleine Verletzungen nicht überschritten, dagegen energisch an dem gegenüberliegenden Abschnitte zerrten. Diese Beobachtung stimmt mit den cystoskopischen Befunden einzelner Autoren überein, die bei Defekten der Ureterwand (d. h. bei Ureterfisteln) ein Leergehen der Ureteröffnung oder bloß ein Durchsickern von Harn gesehen haben. Nach Alksne soll dieser Vorgang in gewissen Fällen nicht der Ausdruck von peristaltischen Wellen des unteren Endes, sondern von einfachen Zerrungen desselben sein. Gewöhnlich finden sich Verletzungen des Ureters unweit vom Orificium vesicale, d. h. der untere Ureterabschnitt ist verhältnismäßig kurz, so daß die Zerrungen an der Portio intramuralis besonders ausgesprochen sein müssen.

Weiter bietet die Frage Interesse, wie der Ureter bei teilweiser Undurchgängigkeit des Lumens funktioniert. Bei Versuchen von Alksne, der experimentell eine Verengerung des Harnleiters hervorrief, gelangten einzelne Wellen bis zur Blase. Die Mehrzahl wurde aber an der verengten Stelle aufgehalten. Eine ähnliche Rolle wie die in dem angeführten Falle durch eine Ligatur hervorgerufene Verengerung können auch Verwachsungen und Abknickungen des Ureters spielen. Bis zur Verengerung gelangt der Harn durch Kontraktionen von normaler Häufigkeit. Hier aber findet er ein Hindernis. Obgleich die Muskelschicht der Ureterwand nicht durchtrennt ist, so ist die peristaltische Welle doch nicht imstande, die Verengerung zu überschreiten. Augenscheinlich genügt der von oben kommende Impuls nicht, um das Hindernis zu bewältigen. Die minimalen Harnmengen, die bei den Kontraktionen durch die verengte Stelle hindurchsickern, sind nicht imstande, eine reflektorische Kontraktion des unteren Abschnittes hervorzurufen. An der verengten Stelle sammelt sich Harn an, der allmählich durch die Stenose hindurchtritt. Nach einer gewissen Zeit, die in Alksnes Versuchen 1—2 Kontraktionspausen entspricht, hat sich hier gewöhnlich so viel Harn angestaut, daß die von oben kommende neue Harnportion einen solchen Stoß auf die Wand des unteren Ureterabschnittes ausübt, daß dieser mit einer peristaltischen Welle reagiert, die den gestauten Harn in die Blase entleert. Daraus folgt, daß ein teilweise stenosierter Ureter bei cystoskopischer oder direkter Beobachtung den Harn seltener, aber in größeren Portionen entleeren wird als der normale Ureter.

Ebenfalls ist von Alksne die Funktion des Ureters bei Atonie eines kürzeren Stückes des Ureters experimentell untersucht worden. Nach zirkulärer Durchtrennung und Naht erhält man an der Nahtstelle stets einen atonischen Abschnitt, weil die Muskelschicht hier durch Binde-

gewebe unterbrochen und die Ureterwand bindegewebig verändert ist. Der Ausscheidungstypus bei diesen sog. partiellen Atonien des Ureters zeichnet sich durch dieselben charakteristischen Eigenschaften aus wie bei partieller Undurchgängigkeit desselben. Einen genau ebensolchen Ausscheidungstypus und Kontraktionstypus hat Alksne an genähten Ureteren beobachtet, weil die Nahtstelle narbig verändert und mehr oder weniger unempfindlich gegen mechanische Reize ist. Die klinische Beobachtung, insbesonderedie bei Fällen von Ureterdurchtrennungen, Knickungen und Stenosen verschiedenster Art ausgeführte Chromocystoskopie bestätigt diese experimentell gewonnenen Resultate Alksnes vollständig.

Zum Verständnis der entzündlichen Prozesse, die sich in der Ureterwand abspielen, ist es nötig, sich mit dem sog. Harnreflux kurz zu befassen.

Jakobelli hat bewiesen, daß das stetige Herabfließen des Harns den besten Schutz gegen das Emporsteigen von Bakterien in die Harnleiter und das Nierenbecken bildet. Wie schon erwähnt, fließt unter normalen Umständen der Harn aus der Blase nicht in die Ureteren zurück.

Schon Heidenreich hat die Meinung ausgesprochen, daß durch starke Dehnung des Ureterlumens, wobei der schiefe Durchtritt des Harnleiters durch die Blasenwand geradlinig geworden und die Wirkung des klappenförmigen Verschlusses am Orificium vesicale aufgehoben ist, eine unmittelbare Kommunikation des Blaseninhaltes mit dem Uretereninhalt hergestellt und somit ein direktes Einwirken des Blasenharns auf die Niere ermöglicht werde.

Zur Zeit wissen wir, daß der Ureter am Rückfluß des Harns sich nicht allein passiv, sondern auch aktiv beteiligen kann.

Dieses ist zuerst von Semblinoff im Jahre 1883 bewiesen worden, der folgende Tatsachen konstatierte: 1. daß ein unmittelbarer Rückfluß von Harn aus der Blase in die Ureteren bei normalen anatomischen Verhältnissen stattfinden kann; 2. daß diese Erscheinung durch eine ganze Reihe von kombinierten Bewegungen der Ureteren und der Blase bedingt ist; 3. daß sich dadurch leicht das Intaktsein der Ureteren und die Besonderheiten der Nierenveränderungen in Fällen von Pyelonephritis vesikalen Ursprungs erklären. Semblinoff bewirkte durch mechanische Reizung der bis zu einem gewissen Grade ausgedehnten Hundeblase antiperistaltische Bewegungen der Ureteren, wodurch Berlinerblaulösung aus der Blase in die Ureteren bis zu den Nierenbecken hinaufgetrieben wurde.

Im Jahre 1893 unterwarfen Lewin und Goldschmidt diese Frage einer erneuten genauen Untersuchung. Sie kamen im Prinzip zu denselben Resultaten wie Semblinoff. Sie überzeugten sich, daß bei

allmählich anwachsendem Druck in der Blase, entsprechend den physiologischen Verhältnissen, ein Harnrückfluß aus der Blase nicht beobachtet wird. Aber wenn die Flüssigkeit unter raschen und starken Stößen in die Blase hineingeleitet wird, so verwandeln sich die peristaltischen Wellen des Ureters zuweilen in antiperistaltische. Bei gut entwickelter Blasenmuskulatur kann Harnrückfluß auch ohne Injektion von Flüssigkeit in die Blase beobachtet werden, nur infolge der Aktivität der Blase und des Ureters, aber unter der Bedingung, daß die Blasenwand nicht zu sehr gedehnt ist. Die Flüssigkeit tritt gerade in dem Moment in die Ureteren, wo die Kontraktion der Blasenwand mit dem Öffnen des Orificium vesicale zusammenfällt.

Eine große Rolle in diesem Prozeß spielen augenscheinlich die von Disse nachgewiesenen Längsmuskeln, die im Blasenende des Ureters enthalten sind und bei Kontraktion die Valvula ureteris öffnen und das Ureterenende in ein unnachgiebiges Rohr umwandeln.

Nach Eintritt von Flüssigkeit in den Ureter beginnen sehr lebhafte, zuweilen sogar krampfhafte, peristaltische und antiperistaltische Kontraktionen des Kanals. Ob die Flüssigkeit bis zum Nierenbecken gelangt oder nicht, das hängt von der Kontraktilität des Ureters ab. Die Autoren setzen voraus, daß unter ähnlichen Verhältnissen auch beim Menschen ein Harnrückfluß möglich ist, obgleich die Pars submucosa ureteris des Menschen mehr dem Vorbeugen eines solchen Vorkommnisses angepaßt ist. Aber dieses kann durch die stärkere Muskulatur der Blase und des Ureters und das weitere Lumen desselben kompensiert werden, was sich besonders in Fällen von pathologischer Reizbarkeit der Blase äußern muß. Bei Blasenspülungen mit großen Flüssigkeitsmengen kann Harnrückfluß in die Ureteren hervorgerufen werden.

Courtade und Guyon, Jacobelli und Markus haben im allgemeinen analoge Resultate erzielt.

Die angeführten Versuche wurden ergänzt durch Untersuchungen von Lichtenbergs. Das mittels Katheters in die Blase des nicht narkotisierten Kaninchens eingespritzte Collargol drang einmal von 8 Versuchen bis in das Nierenbecken vor, wie man es am Röntgenschirm unschwer kontrollieren konnte. Darnach scheint der Reflux, wenn auch nicht regelmäßig, so doch immerhin auch unter physiologischen Bedingungen vorzukommen.

Klinisch ist der Harnreflux von Pozzi-Modlinski und anderen Autoren beobachtet worden (vgl. die Arbeit Barbey in derselben Nummer dieser Zeitschrift).

Der Harnrückfluß macht das Entstehen einer Ureteritis ascendens bei infiziertem Blasenharn leicht verständlich. Durch die Ureteritis ascendens kann allmählich eine Atonie des Ureters entstehen. Bei Beginn des Prozesses ist von Einfluß ein gewisses mechanisches

Hindernis, welches den Abfluß des Urins aus dem Nierenbecken beeinträchtigt.

Wir sprechen von einem Stadium der Katarrherscheinungen in der Schleimhaut des Ureters, wenn diese anschwillt und dadurch das Lumen desselben verengert. Allerdings ist dieser Einfluß nach Karaffa-Korbut sehr unbedeutend und die Ursachen der Erweiterung und Atonie des Ureters auf Basis des entzündlichen Prozesses liegen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in rein mechanischen, sondern in anatomischen Vorgängen. Nach Verlauf langandauernder entzündlicher Prozesse beobachtet man häufig Ersatz der glatten Muskulatur durch neugebildetes Bindegewebe.

Karaffa-Korbut hat in dieser Richtung mehrere Versuche angestellt. Das pathologisch-anatomische Bild zeigte in allen Fällen einen ascendierenden Entzündungsprozeß, wobei manchmal die Entzündung im kaudalen Ende des Ureters deutlich konstatiert werden konnte, während sie in seinem oralen Abschnitt schwächer oder gar nicht ausgeprägt war. Sehr interessant sind die Begleiterscheinungen dieser Ureteritis. Anfangs sehen wir eine bedeutende Proliferation des Schleimhautepithels; bald darauf büßt die Submucosa ihre Elastizität ein, und das sternförmige Harnleiterlumen nähert sich der Form einer Ellipse oder eines Kreises. Dieses geschieht dadurch, daß die in das Lumen hineinragenden Falten der Mucosa und Submucosa infolge Schrumpfung der letzteren sich ausgleichen. In diesem Stadium dringt gewöhnlich die kleinzellige Infiltration, die sich anfangs in der Submucosa lokalisiert, schon in die Muscularis. An erster Stelle leidet die innere Längsmuskulatur. Hier bemerkt man energisches Wuchern von Bindegewebe, welches die Muskelfasern auseinander drängt und verdünnt. In der zirkulären Schicht bemerkt man anfangs scheinbar eine Hypertrophie, wenigstens verdickt sie sich, was sich übrigens auch durch das Auftreten von Ödem erklären läßt. Im weiteren Verlaufe dehnt sie sich aus, wird dünner und verliert allem Anschein nach ihre Kontraktionsfähigkeit, da wir an verschiedenen Stellen beobachten können, wie sich die Fasern von innen nach außen stülpen und auseinandergedrängt werden. Die kurze Zeit der Beobachtungen bei den Experimenten von Karaffa-Korbut ließ es noch nicht zu einem vollkommenen Ersatz der Harnleitermuskulatur durch Bindegewebe kommen.

Die Infektion des Nierenbeckens und der Ureteren kann auch auf nephrogener deszendierender Basis beruhen, und zwar unterscheidet man dabei einen hämatogenen und einen lymphogenen Entstehungsmodus.

Die Entstehung der Pyelitiden nach infektiösen Prozessen stützt die hämatogene Ätiologie (Engel, Lenhartz, Sittmann, Barlow, Fehling und französische Autoren). Franke hat nachgewiesen,

daß eine Lymphgefäßverbindung vom Colon ascendens und Coecum (ev. auch von der Appendix) zur rechten Niere besteht. Ob eine solche auch links vorhanden ist, ist fraglich. Jedenfalls verlaufen die Lymphgefäße im Mesocolon descendens vor der linken Niere und machen dadurch Anastomosen wahrscheinlich.

Ich will hier auf eine Diskussion über die Häufigkeitsverhältnisse von ascendierender und descendierender Infektion wie über die Wahrscheinlichkeit des einen oder anderen Infektionsmodus nicht näher eingehen.

Im großen und ganzen sind die uns interessierenden pathologischen Veränderungen und Funktionsstörungen bei ascendierender sowie descendierender Ätiologie ziemlich dieselben.

Physiologisch äußert sich die Atonie des Ureters durch schwache Kontraktionsfähigkeit bis zum vollen Ausfall derselben, so daß die Fähigkeit zu peristaltischen Bewegungen verloren geht. Bei Atonie des ganzen Ureters hat Fedorow ein beständiges Hervorsickern eines feinen Harnstroms beobachtet. Es fehlten dann die periodischen und stoßweisen Harnentleerungen. Auch v. Lichtenberg sah bei Pyonephrosen bei Druck auf die Niere synchron Eiter aus der Ureterenmündung sich entleeren.

Diese in die Augen fallende vollständige Erschlaffung des Ureters, seine muskuläre Insuffizienz, die auch auf anatomischer Basis beruht, ist nicht das Resultat kurz dauernder Entzündung, sondern entwickelt sich erst nach längerer Zeit. Trotz vollständiger Durchgängigkeit und sogar Erweiterung des Ureters ist eine Pyo- oder Hydronephrose entstanden.

Die Harnstauung, welche bekanntermaßen im Anfang einer Infektion des Nierenbeckens vorhanden ist und sich durch den Ureterenkatheterismus einwandfrei nachweisen läßt, braucht nicht auf schweren anatomischen Veränderungen der Muskulatur zu beruhen. In dem gestauten Harn finden sich massenhaft Bakterien. Nach der künstlichen Entleerung des Nierenbeckens gehen die stürmischen Erscheinungen (Fieber, Schüttelfrost) in den allermeisten Fällen prompt zurück und das ganze Krankheitsbild wendet sich mit einem Schlage zum Besseren. Da eine Bakteriämie für gewöhnlich nicht vorliegt und mit der Entfernung des gestauten Nierenharns sofort eine Änderung im Krankheitsverlauf eintritt, so liegt es nahe, die schweren Symptome der Krankheit auf eine Resorption der von den Bakterien produzierten und durch die Stauung aufgespeicherten Toxine im Nierenbecken zurückzuführen.

Bei dem Ureterenkatheterismus kann in diesen Fällen eine Stenose nicht konstatiert werden. Die Schwellung der Schleimhaut stellt nur ein relatives Hindernis dar, das nicht ausreicht, um eine derartige Stauung hervorzurufen. Nach Entleerung des Nierenbeckens nimmt der

Ureter seine Funktion wieder auf. Tiefgreifende Veränderungen in der Struktur dieses Organs können nicht vorhanden gewesen sein. Wir müssen daher zur Erklärung der Stauung zu funktionellen Momenten rekurrieren. Auch die Analyse der Pathologie der Nierenbeckenentzündung ließ von vornherein mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit vermuten, daß die gestörte Ureterfunktion als Ursache der Stauung anzunehmen ist. Da aber im Ureter selbst tiefgreifende anatomische Veränderungen nicht vorhanden sein können, so ist es naheliegend, daß die Störung der Funktion auf einer Vergiftung durch Bakterientoxine entweder der nervösen oder kontraktilen Elemente des Ureters beruht[1]).

In dem gestauten Urin des Nierenbeckens findet man meistens Bacterium coli in Reinkultur. Die meisten Autoren sehen dieses Bacterium als den häufigsten Erreger der Pyelitis an.

Über die Toxizität des Bacterium coli sind bereits vor Jahren von Curega, Gilbert und Roger gründliche Studien gemacht worden.

Curega isolierte aus der Bouillonkultur zwei in chemischer und biologischer Beziehung verschiedene Substanzen, ein Nuclein und ein Nucleoalbumin. Das erstere war toxisch. Die geringste tödliche Dosis betrug 0,02 g pro Kilo Körper, hatte kumulative Wirkung und verlieh dem Blutserum kein agglutinierendes Vermögen; das letztere war auch toxisch, doch nicht kumulativ; die tödliche Dosis betrug 0,06 g pro Kilo Körper.

Gilbert und Roger haben im Jahre 1895 Tierversuche mit filtrierten Colikulturen gemacht; der erstere am Kaninchen, der letztere am Frosch. Gilbert hat bei seinen Kaninchen zuerst allgemeine Muskelschwäche, fibrilläre Zuckungen, dann im zweiten Stadium erhöhte Reizbarkeit gefunden, bis schließlich die Tiere unter tetanischen Zuckungen starben. Roger unterscheidet bei seinen Versuchen ebenfalls 3 Stadien: eine Periode der Parese, eine Periode der erhöhten Reizbarkeit und eine Periode der thermischen Paralyse.

Über die Wirkung der Colitoxine an der glatten Muskulatur lagen bis jetzt keine experimentellen Untersuchungen vor.

Um für die von v. Lichtenberg betonte Möglichkeit, daß die Colitoxine eine lähmende Wirkung auf die Ureteren ausüben könnten, Beweise zu erbringen, habe ich auf Anregung und unter Leitung von Herrn Dr. v. Lichtenberg an überlebenden Meerschweinchen-Harnleitern Versuche angestellt.

Die Körpertemperatur des Meerschweinchens schwankt um 39° C. herum. Um eine regelmäßige Tätigkeit der Ureteren zu erzielen, wählte ich bei meinen Versuchen höhere Temperaturen. Lina Stern

[1]) Vgl. von Lichtenberg, Die aktive Behandlung der Pyelitis. Therap. Monatshefte **26**, Juni.

hat die Temperatur von 43° für eine gleichmäßige Tätigkeit des Harnleiters als am günstigsten bezeichnet. Eine Steigerung der Temperatur über 43° zeitigt eine schnellere Aufeinanderfolge der Ureterenkontraktionen. Im allgemeinen konnte ich auch die Temperatur von 43° als die günstigste benützen; nur selten mußte ich zu einer höheren Temperatur (44°) greifen. Auch studierte ich die Einwirkung von niedrigeren Temperaturen, um mich den physiologischen Verhältnissen mehr zu nähern. Auf den teilweise reproduzierten Kurven ist die Temperatur um 1° zu hoch angegeben, da das Thermometer, das ich benutzte, eine 1° zu hohe Temperatur anzeigte, was sich erst später beim Vergleich mit einem geeichten Normalthermometer herausstellte[1]).

Als Nährflüssigkeit benützte ich eine Ringerlösung von folgender Zusammensetzung: 8 g NaCl, 0,2 g $CaCl_2$, 0,2 g KCl, 0.1 g $NaHCO_3$ auf 1 l destilliertes Wasser.

In einem Zylinder, der mit 100 ccm Ringerlösung gefüllt war, wurde der mit der Niere und einem kleinen Blasenrest sorgfältigst herausgenommene Ureter mit der Niere an einem Häkchen befestigt und das Blasenende mit einem einarmigen Hebel, der gerade so belastet war, daß der Ureter leicht gespannt war, durch einen feinen Faden verbunden. Der Ureter griff senkrecht zum Hebel an. Nach jeder Kontraktion kehrte der Hebel wieder in seine Gleichgewichtslage zurück. Die Ringerlösung wurde in einem Wasserbade auf gleichmäßiger Temperatur gehalten. Zu den Versuchen wurden verschiedene Colistämme verwendet; solche, welche aus dem hygienischen Institute stammten von unbestimmter Herkunft, dann auch solche, welche aus dem Urin eines an Pyelitis erkrankten Patienten gezüchtet und als Coli identifiziert wurden, deren Verwendung uns wegen ihrer Virulenz und Herkunft besonders angebracht erschien.

Die Toxine wurden folgendermaßen gewonnen: 2—4tägige Bouillonkulturen, die bei 37° gehalten waren, wurden durch ein steriles Birkefeldtfilter filtriert; das Filtrat stellte dann das von Bakterienleibern befreite Toxin dar. Das fertige Toxin wurde auf Eis aufbewahrt und bei jedem Versuch mit einer sterilen Pravazspritze entnommen.

Außerdem verwandte ich, um einen Vergleich mit den Wirkungen des Colitoxins ziehen zu können, Staphylokokkentoxin, das in derselben Weise zubereitet wurde[2]).

Versuche.

Unter den physikalischen Komponenten, die imstande sind, die Kraft und Häufigkeit der Spontankontraktionen des Ureters zu beein-

[1]) Aus technischen Gründen wurde von der Reproduktion der Kurven abgesehen.

[2]) Herrn Privatdozent Dr. Dold sei auch an dieser Stelle für die Herstellung der Toxine der beste Dank ausgesprochen.

flussen, spielt die Temperatur der Nährflüssigkeit wohl die größte Rolle. Unter einer gewissen Temperatur finden überhaupt keine Kontraktionen statt. Nach Lina Stern war das Temperaturminimum 38°. In dem Maße, als die Temperatur sich erhöht, werden auch die Kontraktionen häufiger und energischer. Lina Stern hat die Temperatur von 42—43° als Optimum gefunden. Darüber hinaus verloren die Kontraktionen an Energie, indem sie häufiger wurden. Über 48 gab es überhaupt keine Spontankontraktionen mehr. Sank die Temperatur, so reagierte der Ureter auch auf direkte mechanische Reizung nicht mehr.

Der Ureter, der bei einer gewissen Temperatur einige Zeit mit seinen Kontraktionen ausgesetzt hatte, begann sich wieder zu kontrahieren, wenn man die Temperatur um 1 oder 2° erhöhte. Lina Stern hat aus ihren Versuchen folgende Schlüsse gezogen: Die niedrigen Temperaturen lähmen vorübergehend den Ureter, während die Temperaturen über 48° endgültig die Kontraktionen aufheben, indem sie den Ureter sozusagen töten.

Temperaturen über 44° habe ich nie angewandt. Vor allem möchte ich betonen, daß ich nie gleichförmige Aufzeichnungen bekam, sondern vielmehr in 25 Versuchen jeder Ureter seinen eigenen Kontraktionstypus zeigte. Auffällig war die Konstatierung, daß ein Ureter z. B. bei 41° mit den größten und häufigsten Ausschlägen begann, die sich dann trotz Erhöhung der Temperatur nicht steigern ließen. Sie nahmen vielmehr an Energie ab. Andererseits habe ich in meinen Vorversuchen die eigenartige Konstatierung gemacht, daß ein Ureter bei einer verhältnismäßig niedrigen Temperatur, wo ein anderer mit den größten Ausschlägen reagiert, mit bescheidenen Kontraktionen in längeren Intervallen begann, die allmählich aufhörten. Bei Steigerung der Temperatur traten wieder Kontraktionen auf, die jedoch bei gleichbleibender Temperatur nicht dieselbe Stärke und Häufigkeit beibehielten, sondern allmählich sich verstärkten und einander näher rückten; zum Schluß gingen sie in schnell aufeinanderfolgende Ausschläge über, die sich über einen größeren oder kleineren Zeitraum fortsetzten und sich allmählich nach einer letzten starken Kontraktion in viele kleine Wellen auflösten. Nach einer größeren Pause begann dieses Spiel wieder von neuem. Beim vorher erwähnten Typus konnte ich eine solche Erscheinung nie konstatieren. In allmählich kleiner und seltener werdenden Kontraktionen gab hier der Ureter seine Lebenstätigkeit auf. Jede Welle bildete eine Einheit für sich.

Bei der Beurteilung der Wirkung der Toxine auf die Kontraktionen des Ureters war es also nicht immer leicht, Toxin- und Wärmewirkung scharf voneinander zu halten. Man darf auch in der Beurteilung der Zwischenräume in der Aufeinanderfolge der Wellen keinen zu strengen

Maßstab anlegen. Kleine Unregelmäßigkeiten kommen immer vor; Lina Stern bezeichnet es immer noch als regelmäßig, wenn statt 3 auch einmal 4 Kontraktionen in einer Minute stattfinden.

Um die Kontraktionsgröße zu bestimmen, habe ich nach physikalischen Gesetzen die durch Hebelübertragung entstandene Vergrößerung der Ausschlagslinie mit 0,11 multipliziert, um die wirkliche Verkürzung des Ureters bei der Kontraktion zu erhalten. Die Längen der Ureter waren nicht gleich; sie bewegten sich zwischen 7—9½ cm. Die berechneten Verkürzungen können also nicht für eine bestimmte Länge gelten, sondern sollen nur ein anschauliches Bild von der Kontraktionsstärke des jedesmal im Versuche befindlichen Ureters geben.

Die Meerschweinchen wurden durch Decapitation getötet, entblutet. Es wurde der linke Ureter samt Niere und einem kleinen Blasenstücke mit großer Sorgfalt herauspräpariert, sofort in Ringerlösung in der beschriebenen Weise ausgespannt und die Kontraktionen durch Hebelwirkung auf ein Kymographion übertragen, das sich in 5 Minuten um sich selbst drehte.

Versuch I. 7. VI. 1913.

Meerschweinchen 350 g; Tod 2h55′.

Zeit	Temp.		Intervall	Verkürzung des Ureters
3h	41°	Beginn des Versuches		
3h50″		1. Kontraktion		2,53 „
3h1′27″	41°	2. „	37″	
3h2′5″	41°	3. „	38″	2,53 „
		Zusatz von 1 ccm Kolitoxin auf 100 ccm Ringerlösung.		
3h3′5″		Kontraktion	60″	2, 53 mm
3h3′48″	41°	„	43″	
3h5′	41°	Keine Kontraktion		
3h10′	41°	„ „		
bis 3h15′	41°	„ „		
3h20′	42°	Wiederbeginn der Registrierung		
		7 Kontraktionen im durchschnittlichen Abstand von 20″ mit einer Verkürzung von 0,99 mm.		
3h25′		Keine Kontraktion		
3h30′		„ „		
3h35′		„ „		
3h39′	43°	„ „		
3h50′		Schluß des Versuches.		

Durch Zusatz von großen Toxinmengen gelang es die Ureterkontraktion vollständig zum Stillstand zu bringen; durch thermische Reizung erfolgen noch einige kleine Kontraktionen, worauf endgültiger Stillstand eintritt.

Versuch II. 11. VI. 1913.

Meerschweinchen 420 g; Tod 4h.

Zeit	Temp.	
4h5′	41°	Während der ersten 5 Minuten ungleichmäßige, doch kräftige Kontraktionen mit einer durchschnittlichen Verkürzung des Ureters von 2,42 mm.

Zeit	Temp.			
$4^h11'30''$	41°	werden die Kontraktionen regelmäßig mit einem gleichmäßigen Zwischenraum von 32 Sek. Es erfolgen 6 solche mit einer Verkürzung des Ureters um 2,2 mm.		
$^h16'$	41°	Hinzufügen von Kolitoxin. Konzentr. 1 : 100 000		
			Intervall	Verkürzung des Ureters
$4^h16'32''$		Kontraktion	40″	1,65 mm
$4^h17'12''$		„	47″	1,65 „
$4^h17'59''$		„	65″	1,65 „
$4^h19'4''$		„	108″	1,65 „
$4^h20'52''$		„	164″	0,77 „
$4^h23'36''$		„	157″	0,66 „
$4^h26'13''$		„		0,66 „
$4^h31'$ bis	41°	Keine Kontraktion		
$4^h45'$		„ „		
5^h	41°	Herausnahme des Ureters aus der Toxinlösung und Waschung in Ringerlösung 3 Minuten lang. Hierauf Zurückgabe in Toxinlösung 1 : 100 000. Keine Kontraktion mehr.		

Durch Zusatz von kleinen Toxinmengen allmähliches Aufhören der Kontraktionen bei niedriger Temperatur.

Versuch III. 10. VI. 1913.

Meerschweinchen 420 g. Tod $4^h28'$.

Zeit	Temp.		Intervall	Verkürzung des Ureters
$4^h33'$	41°	Beginn des Versuches	2′13″	
$4^h35'13''$	41°	Sehr starke Kontraktion, deren Ausschlag der Hebel nicht ganz aufzeichnet.		
$4^h36'1/_2''$		Kontraktion	$47^1/_2''$	
$4^h38'13^1/_2''$		„	2′13″	8,03 mm
$4^h41'47^1/_2''$	41°	„	3′34″	
$4^h42'41^1/_2''$		„	54″	8,08 „
$4^h43'24''$		„	$43^1/_2''$	
$4^h45'$	41°	Hinzufügen von $^1/_{10}$ ccm Kolitoxin. Konzentr. 1: 1000.		
$4^h45'37''$	41°	Einsetzen von starken Kontraktionen, die sich im Zwischenraum von 30—35″ wiederholen. 7—8 mm.		
$4^h48'—5^h3'$		Geringe Vergrößerung der Abstände mit gleich starker Verkürzung. 8 Kontraktionen in 5 Minuten.		
$5^h3'—5^h8'$	41°	Kleine Unregelmäßigkeiten in der Aufeinanderfolge der Kontraktionen in Intervallen von 40—26″; starke Verkürzung. 9 Kontraktionen.		
$5^h8'—5^h13'$	41°	Kleinerwerden der Abstände schwankend von 33 bis 21″; ebenfalls noch starke Verkürzung. 10 Kontrakt.		
$5^h13'—5^h20'$	41°	Keine Aufschreibungen		
$5^h20'35^1/_2''$	41°	Kontraktion		6,71 mm
$5^h20'35^1/_2''—5^h25'$		In der weiteren Folge nehmen die Kontraktionen an Intensität etwas ab. Die Intervalle bewegen sich zwischen 35 und 19″. 10 Kontraktionen.		
$5^h25'—5^h30'$	41°	Intervalle zwischen 58 und 20″. Verkürzung 5,06 mm. 8 Kontraktionen. Die jedesmal nach längeren Pausen stattfindenden Kontraktionen nehmen an Intensität zu.		
$5^h30'—5^h35'$	41°	Idem.		

Zeit	Temp.	
$5^h40'$—$5^h50'$		Durchschnittliche Intervalle von 30″ mit einem einzigen großen Intervall von 90″. Verkürzung 4,07 mm.
$5^h50'$—6^h	41°	Keine Aufzeichnungen.
6^h—$6^h5'$	41°	Längeres Aussetzen der Kontraktionen, abwechselnd mit schneller aufeinander folgenden Kontraktionen. 5 Kontraktionen. Verkürzung 2,2 mm.
$6^h5'$—$6^h10'$		4 Kontraktionen im durchschnittlichen Intervall von 70″. Verkürzung 1,76 mm.
$6^h20'$—$7^h15'$		Sehr unregelmäßig erfolgende, innerhalb 5′ manchmal 2—7 stattfindende Kontraktionen. Verkürzung 0,6 mm
$7^h25'$—$7^h35'$		3 Kontraktionen. Verkürzung 0,6 mm.
$7^h40'$—$7^h55'$		Keine Kontraktion mehr.

Ureter von eigenartiger riesiger Kontraktionskraft; sehr seltene, unregelmäßig auftretende, stärkere Kontraktionen. Auf Zusatz von Kolitoxin 1 : 1000 ein derartiger Impuls, daß die Kontraktionen auf einmal in derselben Stärke regelmäßig weiter gehen. Andauernder Impuls und hierauf ohne die mittleren Übergänge von kleinen Kontraktionen Absterben in minimalen Zuckungen.

Versuch IV. 25. VI. 1913.

Meerschweinchen 450 g schwer. Tod $4^h10'$.

Zeit	Temp.	
$4^h15'$	40°	Beginn des Versuches.
$4^h16'2''$		1. Kontraktion. Intervall 1′2″. Verkürzung 7,7 mm.
$4^h18'22'$		2. Kontraktion. Intervall 2′20″. Verkürzung 7,81 mm. Hierauf vollständiges Aussetzen der Kontraktionen. Allmähliches Erwärmen des Wassers auf höhere Temperatur; erst bei Eintritt der Temperatur von 44° Wiederbeginn der Kontraktionen.
$5^h30'$	44°	Beginn weiterer Kontraktionen, die nach der vierten regelmäßiger werden. Intervall 10—15″. Verkürzung 3,3 mm. 20 Kontraktionen in 5 Minuten.
$5^h35'$	44°	Weiteres Auseinanderschieben der Abstände. Intervall 20″. Verkürzung 3,52 mm, wachsend bis 4, 18 mm.
$5^h40'50''$		Zusatz von $^1/_{100}$ ccm Kolitoxin. Konzentration 1 : 10 000. Intervalle: 5″, 18″, 15″, 20″, 26″, 23″, 16″, 22″, 19″, 23″, 19″, 22″. Verkürzung 4,51 mm.
$5^h45'$		Intervalle: 18″, 18″, 23″, $25^1/_2$″, 21″, $25^1/_2$″, 18″, 12″, 20″, 11″, $10^1/_2$″, 10″, 14″, 14″, 14″, $10^1/_2$″, 12″. Intervalle schwankend von 10—$25^1/_2$″. Verkürzung 5,83 mm.
$5^h50'$	44°	20 Sekunden vorher Verstärkung der Konzentration auf 1 : 5000.
$5^h50'6''$		Sehr starke Kontraktion; nächste folgend 71″ später; dann Intervalle von 13″, 17″, $15^1/_2$″, 16″, 15″, 14″, 12″, 12″, $11^1/_2$″, 10″, 10″, 10″, 10″, $10^1/_2$″, 10″, $9^1/_2$″. Verkürzung 6,82 mm.
$5^h55''$	44°	5 Sekunden vorher Verstärkung der Konzentration auf 3300.
$5^h55'22''$		Kontraktion. Verkürzung 7,37 mm. Nach 56″ der nächste Ausschlag von 7,37 mm; hierauf Kontraktionen in kurzen gleichmäßigen Zwischenräumen von 14″, $15^1/_2$″, 12″, $11^1/_2$″, 11″, 11″; hier Zusatz von Toxin, so daß eine Konzentration von 1 : 2500 entsteht. Intervalle 12″, 11″, 75″, 35″. Verkürzung 7,37 mm.

Zeit	Temp.	
6^h		8 starke Kontraktionen im Intervall von $32^1/_2''$, 13″, $11^1/_2''$, 27″, 13″, 12″, $10^1/_2''$, 9″ mit einer Verkürzung von 7,92 mm.
$6^h10'$	44°	9 in Zwischenräumen von 10—16″ stattfindende starke Kontraktionen, bei deren letzte vier der Hebel nicht mehr zur Horizontalen emporsteigt. Die Rückkehr in die Hebelgleichgewichtslage vollzieht sich so langsam, daß der Hebel, kaum zur Horizontalen in langsam aufsteigendem Schenkel zurückgekehrt, sofort eine neue Kontraktion schreibt.
$6^h11'46''$		Der Ureter zieht den Hebel nach unten (Verk. 8,14 mm), entspannt sich dann ein wenig (2,75 mm) und zieht sofort wieder nach unten (3,41 mm), entspannt sich wieder (1,43 mm), worauf der Hebel in ruckweisen Absätzen treppenförmig in einer fast senkrechten Linie wieder zur Horizontalen emporklettert, die er 45″ nach Beginn der starken Kontraktion wieder erreicht.
$6^h14'30''$		wiederholt sich nach mehreren schnell aufeinanderfolgenden Kontraktionen derselbe Vorgang, nur daß die Kontraktionen nicht mehr so stark sind. (7,15 mm Verkürzung.) Dauer der Entspannung des Ureters 60″.
$6^h18'20''$		Derselbe Vorgang. 6,38 mm Verkürzung. Dauer 78″.
$6^h23'$		Nach der ersten Kontraktion (4,51 mm) steigt der Hebel wieder vollständig zur Horizontalebene empor, hierauf mehrere schnell aufeinanderfolgende Kontraktionen, die die erste an Stärke übertreffen (6,82 mm) und deren letzte sich wie bei der vorhergehenden erst allmählich wieder löst. Dauer 60″.
		Nach 5′28″ derselbe Vorgang.
$6^h35'$		Dauerkontraktion, sich allmählich wieder lösend. Dauer 60″.
$6^h44''20'$		Schluß des Versuches, weiter keine Kontraktion mehr.

Durch Zusatz von Kolitoxin deutlich zunehmende Verkürzung der Intervalle und Vergrößerung der Kontraktionsstärke.

Versuch V. 2. VII. 1913.

Meerschweinchen 250 g. Tod $3^h52'$.

Zeit	Temp.	
$3^h57'$	41°	Beginn des Versuches. Allmähliche Steigerung der Temperatur auf 44°.
$4^h42'$	44°	Regelmäßige Kontraktionen mit durchschnittlichen Zwischenräumen von 20—22″ und gleichmäßiger Kontraktionsstärke 1,54 mm.
$4^h47'$		$^1/_{100}$ ccm Toxin. Konzentration 1 : 10 000.
$4^h49'$		Etwas Unregelmäßigwerden und Schnellerwerden der Kontraktionen; auf eine stärkere Kontraktion folgt in kürzerer Zwischenpause anfangs der Aufschreibung eine schwächere.
$4^h54'$		Hier hat man manchmal den Eindruck, als wenn 3 Kontraktionen einen Rhythmus bilden; erste Kontraktion am stärksten, zweite gleich stark, doch in kürzerem Abstand, dritte etwas schwächer und näher aufgerückt auf die vorhergehende, und hierauf wieder größere Erholungspause, z. B. $10^1/_2''$, $9^1/_2''$, $6^1/_2''$. Verkürzung 1,43, 1,43, 0,77 mm.
$4^h59'$		Gleichmäßige Kontraktionen im Abstand von durchschnittlich 7 mm. Verkürzung 1,43 mm.
$5^h04'$	44°	Gleichmäßige Kontraktionen von derselben Beschaffenheit.

Zeit	Temp.	
$5^h6'57''$		Konzentration 2 : 10 000. Gleiche Kontraktionen.
$5^h9'$		Allmähliche Zunahme der Kontraktionsstärke auf 1,98 mm.
$5^h1'31''$		Konzentration der Flüssigkeit 3 : 10 000. Nach Schluß der Kontraktion geht der Hebel in scharfem Ruck nach oben und schreibt sofort wieder in der Horizontalebene. Der Zuckungstypus wird präziser.
$5^h4'20''$		Konzentration 4 : 10 000.
bis $5^h15'42''$		Kontraktionen im Intervall von 7″.
$5^h15'42''$—$5^h19'$		Scharf umrissene Kontraktionslinien mit Intervall von 12—13″. Kontraktionsstärke 2,2 mm.
5^h20		Eindruck, als ob der Ureter in zwei Rucks sich zusammenziehe. Im Anfang der Aufschreibung scheint der Ruck im 1. Drittel zu liegen, gegen das Ende der Notierung in die Mitte der Kontraktionslinie zu rücken. Verkürzung 2,20 mm. Intervall 7—9 mm.
$5^h21'20''$		Konzentration 5 : 10 000 (1 : 2000).
$5^h25'$		Die Ureterkontraktion läuft in 2 Rucks ab. Gegen das Ende der Aufschreibung rückt die 2. Phase mehr gegen das untere Drittel der Kontraktionslinie.
$5^h26'20''$	44°	Konzentration 6 : 10 000.
$5^h30'$		Die Ureterwelle setzt in ihrem unteren Drittel noch sichtbar mit einem Ruck aus. Gegen Schluß der Aufschreibung ist die Kontraktionslinie wieder als Ganzes zu erkennen. Intervall 6—7″. Verkürzung 2,2 mm.
$5^h31'20''$		Konzentration 7 : 10 000.
$5^h35'$		Kontraktionen alle 6—7 mm. Verkürzung 2,42 mm.
$5^h36'20''$		Konzentration 8 : 10 000.
$5^h40'$		Intervall 5—7 mm. Verkürzung 2,64 mm. Vermehrung der Kontraktionsstärke.
$5^h42'40''$		Konzentration 1 : 1000. Sichtbares Größerwerden der Ausschläge mit gleichbleibenden Zwischenräumen von 2,64—3,19 mm, steigend innerhalb 80″; von da Ausschläge, so stark werdend, daß sie über den Trommelrand schlagen.
$5^h47'$		Einsetzen von sehr starken, doch an Kraft abwechselnden Kontraktionen ohne gleichmäßiges Intervall. Intervall 7—13 mm. Verkürzung 4,18—4,73 mm.
$5^h49'40''$		Der Ureter kehrt nach der Kontraktion nicht sofort wieder in die Erschlaffung zurück; innerhalb $29^1/_2''$ löst sich der Kontraktionszustand mit verschiedenen kleinen, interponierten, neuen unvollkommenen Zuckungen. Kurz darauf geht der Ureter von kleinen Kontraktionen, immer wieder vollständig erschlaffend, zu größeren Kontraktionen über.
$5^h52'$		Intervalle von 11—$20^1/_2''$. Kontraktionen variieren an Stärke.
$5^h54'25''$		Entspannungskurve.
$5^h57'12^1/_2''$		Kontraktionstypus, der dem ersten und zweiten ähnlich ist, an Kraft und Zeitdauer doch hintan steht; nach dieser Kontraktionsreihe in unregelmäßigen Intervallen stattfindende Einzelkontraktionen, die an Stärke zunehmen.
$6^h7'43''$		Derselbe Kontraktionstypus, doch an Kraft und Länge dem letzten nachstehend mit ganz winzig kleinen Zuckungen, in die er sich in der Horizontalen auflöst. (70″ Dauer.)
$6^h13'24^1/_2''$		Derselbe Kontraktionsvorgang, doch an Kraft und Dauer ab-

Zeit	Temp.	
		nehmend, 60″. Nach 5′ noch 2 Kontraktionen von 1,21 und 1,76 mm Kontraktionsstärke.
6h20′50″		Schluß der Ureterbewegungen mit winzig kleinen Unebenheiten der Horizontallinie.

Stetige Steigerung der Schnelligkeit im Rhythmus und der Kontraktionsstärke, wachsend scheinbar mit der Erhöhung der Toxinkonzentration.

Versuch VI. 28. VI. 1913.

Meerschweinchen 290 g schwer. Tod 5h15′.

Zeit	Temp.	
5h23	39°	
5h27′16″		Kontraktion von 3,3 mm Stärke.
	40°	
	41°	
	42°	
6h20′	43°	
6h24′6″	43°	Intervalle von 4½″, 4½″, 5″, 8″, 10″, 10½″ mit einer Verkürzung von 2,2 mm, steigend bis auf 4,07 mm.
6h25′		Zu Beginn der Aufschreibung etwas zeitlich aufeinandergereihte, in der Mitte etwas auseinanderliegende und zum Schlusse wieder häufig werdende Kontraktionen mit ungefähr gleich starker Verkürzung. 4,07 mm.
6h30′	43°	Aussetzen der Kontraktionen bis 6h32′18″. Beginn von schnell aufeinander folgenden Kontraktionen, die sich immer weiter auseinander schieben, 4″, 5″, 7″, 10″, 10″, 9″, 10″, 11″, 14″, mit steigender Kontraktionsstärke von 2,96—6,49 mm.
6h35′26″		Zusatz von Staphylok. Toxin. Konzentration 1 : 1000; Hierauf noch eine Kontraktion von 6,49 mm und dann Ruhe bis 6h35′25 hierauf wieder eine Kontraktionsreihe, beginnend mit starken Kontraktionen, 3,96—6,93 mm, mit immer sich vergrößernden Zwischenräumen 3—12½″.
6h36′52″		Aussetzen der Kontraktionen bis 6h40′16″.
6h40′16″	44°	Derselbe Kontraktionstyp mit immer wachsender Kontraktionsstärke (4,4—8,69 mm). Kontraktionsreihe dauernd 2′11″.
6h47′31″		Konzentration 1 : 100. Hierauf noch folgend 2 sehr starke Kontraktionen.
6h51′23″		Wiederholung einer ähnlichen Kontraktionsreihe, die 86″ dauert. Stärke 5,83—8,69 mm.
6h55′43″		4 starke Kontraktionen, wobei die 2., 3. und 4. etwas unter der Horizontalen ansetzen.
6h59′58″		Wiederbeginn sehr starker Kontraktionen, wobei der Hebel nur selten mehr zur Horizontalen emporsteigt und der Kontraktionszustand des Ureters sich in allmählich kleiner werdenden Kontraktionen, deren Aufschreibung nach oben rückt, entspannt.
7h4′4½″		Derselbe Kontraktionstyp, der sich nach 60″ löst.
7h9′40½″		Derselbe Kontraktionstyp, Dauer 54″.
7h12′34″		Derselbe Kontraktionstyp, doch nehmen gegen das Ende die Kontraktionen an Stärke ab. Dauer 55″.
7h22′		Kurze Dauerkontraktion, die sich in kleine Wellen auflöst (45″).
7h26′		Ebenfalls derselbe Kontraktionstyp, der 40″ dauert.

Zeit	
$7^h29'$—$7^h39'$	Ganz geringe Schwankungen in der Horizontalebene, die nichts Gesetzmäßiges erkennen lassen.
$7^h42'47''$	Letzte starke Kontraktion, die einen treppenförmigen An- und Abstieg hat. 40″.
$7^h45'$	Fast unsichtbare Schwankungen vor der Kurve.
$7^h50'$	leiseste Wellenbewegung der Horizontallinie.
$7^h55'$	Stärkere Schwankungen, die allmählich wieder schwächer werden mit einer deutlichen Kontraktion von 0,33 mm; hierauf vollständige Ruhe.

Auf Toxinzusatz sehr starke und schnell aufeinander folgende Kontraktionen, nach deren letzter eine Erschlaffung eintritt. Nach einer längeren Pause Wiederbeginn einer Reihe stärkster und schnell aufeinander folgender Kontraktionen. Öftere Wiederholung desselben Typus.

Versuch VII. 26. VI. 1913.

Meerschweinchen 500 g, ziemlich fett. Tod $4^h5'$.

Zeit	Temp.	
$4^h10'$	39°	Beginn des Versuches.
$4^h10'41''$		Kontraktion von 2,31 mm Stärke; allmählich Ringerlösung auf 43° erwärmt.
$5^h10'$	43°	Ureter erholt sich und beginnt mit kleinen und weit auseinandergezogenen Kontraktionen.
$5^h25'$	43,5°	Regelmäßig auftretende mittelstarke Kontraktionen mit weiten Intervallen.
$5^h35'$	43,5°	Kontraktionen werden regelmäßiger und stärker. Intervall 35″. Verkürzung 3,08 mm.
$5^h40'$	44°	Regelmäßige Kontraktionen. Intervall 22—28″. Verkürzung 3,19—3,96 mm. Auffällig ist an der Kontraktionslinie, daß sie in ihrem letzten Sechstel nach einer kleinen scheinbaren Ruhepause noch eine ganz kurze Kontraktion anfügt.
$5^h45'$		Fortgang der gleich starken Kontraktion.
$5^h47'8''$		Staphylokokkentoxin; Konzentration 1 : 10 000. Hierauf noch 2 Kontraktionen mit Intervallen 23″, 35″ und Verkürzung 4,29, 3,96 mm.
$5^h49'47''$		Kontraktion von 3,3 mm.
$5^h50'$		4 regelmäßig aufeinander folgende Kontraktionen von 28″ Abstand; hierauf 3 kürzere an Intervall immer abnehmend, doch an Kontraktionsstärke zunehmend. Bevor bei der letzten der Hebel die Horizontale wieder erreicht hat, setzt eine neue starke Kontraktion ein; der Ureter entspannt sich wieder, macht noch eine kleinere Kontraktion und bleibt dann in diesem Kontraktionszustand ungefähr 15″ stehen, nur ganz kleine Zuckungen machend. Die Kontraktion löst sich in kleinen Kontraktionen nach oben wieder auf. Auf diesen Tetanus tritt eine große Erschlaffung des Ureters ein; Ruhe beinahe 5′.
$5^h58'4''$		Konzentration der Toxinlösung 1 : 5000.
$5^h58'12''$		Starke Kontraktion (3,08 mm); hierauf folgend in Intervallen von 30″, $28^1/_2$″, 18″ allmählich stärker werdende Kontraktionen (5,28 mm), daran sich anschließend in kurzem Intervall zwei schwächere Kontraktionen und hierauf in der halben Höhe der

Zeit

Kontraktionslinie langandauernde klonische Krämpfe, die aus ziemlich steilen Einzelkontraktionen, die in fast gleicher Höhe stehen, sich zusammensetzen, 57″ dauernd; hieran sich anschließend drei kräftige Kontraktionen.

5h59′50″ Noch eine kräftige Kontraktion.

6h5′ Kleinste unregelmäßige, schnellstens aufeinander folgende Wellenbewegungen, die gegen das Ende der Schreibkurve an Deutlichkeit verlieren.

6h10′55″ Konzentration 1 : 3300 nihil.

6h15′34″ Konzentration 1 : 2500 nihil.

Durch Toxinzusatz Verstärkung der Kontraktionen. Schon nach kurzer Einwirkung des Toxins ein Tetanus. Bald darauf langandauernder klonischer Krampf. Kein langsames Abklingen, sondern abruptes Aufhören der Uretertätigkeit.

Versuch VIII. 27. VI. 1903.

Meerschweinchen 320 g. Tod 6h10′.

Zeit	Temp.	
6h15′	39°	Beginn des Versuchs. Keine Kontraktion.
7h02′	43°	Erwärmung des Wassers auf 43°; Beginn schnell aufeinanderfolgender Kontraktionen von 15″ Intervall und 1,65 Kontraktionsstärke.
7h15′22″	43°	Staphylokokkentoxin und Konzentration 1 : 100 000 nach Kontraktion in der Entfernung von 19″, 19″, 29″, 22″, 24″ mit abwechselnder, doch nicht sehr unterschiedlicher Kontraktionsstärke stellt sich ein schnellerer Trypus ein.
7h17′	43°	Intervalle 19″, 19″, 18½″, 10″, 14½, 15″, 15″, 14″, 14½″, 13½″, 14½″, 14″, 15″ mit 1,98 Verkürzung.
7h22′	43°	Größerwerden der Abstände 17—23½″ und geringe Abschwächung der Kontraktionsstärke. Die Zuckungslinie läßt eine bereits deutliche sichtbare, in 2 Absätze erfolgende Kontraktion erkennen, deren zweiter Teil in der Mitte beginnt.
7h30′	42°	Die Kontraktionen werden schwächer und ziehen sich unregelmäßig auseinander.
7h35′	42°5	Etwas schneller erfolgende Kontraktion mit wachsender Stärke.
7h40′	43°	Schnelle und regelmäßig aufeinanderfolgende Kontraktion mit deutlich vermehrter Kontraktionsstärke. Intervall 9″, Kontraktion 2,31 mm.
7h45′	43°	Staphylokokkentoxinzugabe, Konzentration 1 : 50 000.
7h45′7h55′		Keine besondere Veränderung des Kontraktionstypus.
7h58′		Etwas größere Zwischenräume zwischen dem einzelnen Kontraktionen, die sehr regelmäßig erfolgen mit nur einem einzigen größeren Intervall von 12″; Verkürzung 2,31 mm.
8h03′		Regelmäßige gleich starke Kontraktion.
8h8′44″		Steigerung der Konzentration auf 1 : 33 000, keine Besonderheiten.
8h11′25″		Konzentration 1 : 25 000, schneller aufeinanderfolgende, stärker werdende Kontraktion in der Gesamtdauer von 76″; Intervall 9″ und 3,19 mm Verkürzung.
8h13′		Allmähliches Auseinanderrücken der Kontraktionen, doch im allgemeinen abwechselnder Typus (9′—17″). Hierbei ist zu

Zeit	Temp.	
		konstatieren, daß nach Beendigung der Kontraktion der Hebel nicht sofort emporschnellt, vielmehr noch $^1/_2$—1″ das Kontraktionsstadium anzeigt und hierauf erst eine prompte Erschlaffung eintritt.
8′18′	43°	Im Intervall von 7″ 10 starke Kontraktionen, bei denen ebenfalls ein längeres Verbleiben im Kontraktionsstadium (1″) zu bemerken ist und die außerdem in der ersten Hälfte der Entspannung eine Senkrechte schreiben, deren Fortsetzung in einer krummen Linie erfolgt. In der weiteren Folge werden die Kontraktionen allmählich kleiner und ziehen sich weiter auseinander, um dann wieder mit einzelnen starken Kontraktionen, die enge beisammen liegen, abzuwechseln.
8h23′40″		Löst sich die letzte stärkere Kontraktion in allmählich zur Horizontalen aufsteigenden steilen Schlangenlinie auf.
bis 8h26′11″		Ruhepause und hierauf derselbe Kontraktionstyp, der 100″ andauert, hierauf mehrere kleine Kontraktionen, die sich aus 2 Kontraktionsbewegungen zusammensetzen.
8h28′36″		Beginn desselben Kontraktionstyp; von kleiner Kontraktion in größere übergehend, und allmählich treppenförmig in einer Wellenlinie sich lösend. 130″ andauernd.
8h33′		Derselbe Kontraktionstyp, Dauer 1′48″.
8h33′26″		Letzte Kontraktionsreihe 89″ dauernd; die Spannung des Ureters löst sich in kleinen Zuckungen auf.

Auf Toxinzusatz Anwachsen der Kontraktionsstärken und im großen und ganzen auch Zunahme der Häufigkeit der Kontraktionen.

Um die Colitoxine in unmittelbare Berührung mit der Ureterschleimhaut zu bringen, wurde der Ureter mit einem größeren Blasenstück herausgenommen, in das Blasenende eine Capillarröhre gesteckt und dieses noch mit einem feinen Gummiröhrchen armiert; da dadurch eine Mehrbelastung des Hebelarmes entstand, wurde die dadurch entstandene Differenz durch Verschiebung des Belastungsgewichts nach hinten ausgeglichen. Auf diese Weise war es möglich, während des in Gang befindlichen Versuches Toxinlösung durch den Ureter durchzuspritzen.

Versuch IX. 4. VII. 1913.

Meerschweinchen 600 g. Tod 6h48′.

Zeit	Temp.	
7h41°	41°	2 mäßig starke Kontraktionen.
7h07′	42°	Der Ureter macht bei 42° sehr kräftige Kontraktionen, die in verschiedenen großen Intervallen sich ungefähr 10 Minuten beobachten lassen (13 Kontraktionen) worauf der Ureter vollständig zu arbeiten aufhört.
	43°	Keine Kontraktionen.
7h33′5″	43°5	Wiedereinsetzen der allmählich stärker werdenden Kontraktionen, die stetig weiter abrücken.
7h38′	44°	Gleichmäßige starke Kontraktionen in gleichen Intervallen.
7h41′		Einspritzung von $^1/_{10}$ ccm Colitoxin in der Konzentration 1 : 1000. Sofortige Reaktion in Form von kleinen Kontraktionen, die immer an Stärke zunehmen, hierauf fast regelmäßig

Zeit

werden (12″, 11″, 10″) und dann einer längerer Ruhepause Platz machen, hierauf Wiederaufnahme der vor Beginn der Einspritzung stattgefundenen Kontraktionen.

7h48′ Bei der 2. Injektion kam der Kontraktionsvorgang nicht auf das Papier, da der Schreibhebel nicht an der berußten Fläche war und später er nur den Rest der Kontraktionsreihe aufzeichnen konnte. Bei der 3. Injektion nur teilweise Notierung des Kontraktionsvorganges. Vorerst dieselben kleinen Zuckungen und hierauf eine starke Kontraktion, mit einer kleinen, schnell darauf folgenden, worauf sich kräftige, immer näher zusammenrückende Kontraktionen anschließen, die gegen das Ende immer schwächer werden. 4. Einspritzung: ebenfalls Kontraktionsvorgang nicht aufgezeichnet; nach 120″ Wiederauftreten einer geordneten Kontraktion, der noch 20 folgen, die beinahe regelmäßig allmählich an Kontraktionsstärke abnehmen (2,42—1,7 mm).

8h30″ 5. Einspritzung; ebenfalls kleine Kontraktionen, die allmählich an Kraft zunehmen, in dem Maße, als sie auseinanderrücken.

8h1′31″ Beginn von starken Kontraktionen (2,2 mm), die allmählich einander naherücken und immer kleiner und häufiger werden, bis sie sich in ganz kurzen Wellen auflösen (Dauer 3′45½). Hierauf Schluß der Kontraktionen, da keine weitere Einspritzung erfolgt.

Versuch X. 7. VII. 1913.
Meerschweinchen 250 g. Tod 5h35′.

Zeit	Temp.	
5h45′	41°	Die Kontraktionen bei 41° sind, wenn auch nicht stark, so doch regelmäßig und zeichnen sich überhaupt durch eine etwas geringe Kontraktionsstärke aus.
6h14′	44°	Beginn mittelkräftiger Kontraktionen, die kurz vor der Einspritzung von 0,1 ccm Ringerlösung sich durchschnittlich alle 7—9″ wiederholen.
6h16′52″		Injektion von $^1/_{10}$ ccm Ringerlösung. Hierauf folgend eine kräftige Kontraktion von 1,56 mm Stärke.
6h24′6″	°	Allmählich anwachsende Kontraktion und hierauf wieder stärkere regelmäßige Kontraktionen, dauernd 1′43″; worauf sich wieder eine lange Ruhepause von 5′26″ einstellt.
6h31′43″		Einspritzung von $^1/_{10}$ ccm Colitoxin 1 : 1000 in den Ureter; sofortige Reaktion durch 3 an Stärke anwachsenden Wellen; dann Ruhe bis
6h34′52″		Wieder regelmäßig werdende Kontraktionen, die sich in der gleichen Stärke bis 6h42′ erhalten.
6h42′		Intervallen 7″; geringe Schwächung der Kontraktionsstärke.
6h44′6½″		Aussetzen der Kontraktionen; nach 39″ Wiederbeginn ;solches kürzeres oder längeres Aussetzen erfolgt noch öfters, wobei die Kontraktionen von selbst wieder einsetzen.
7h8′3“		Unregelmäßig werden der Kontraktion. worauf wieder lebhafte Kontraktionen einsetzen.
7h5′5″		Injektion von $^1/_{10}$ ccm Toxin 1 : 1000; Verkürzung des Ureters, der in allmählich ansteigender wellenförmiger Kurve weiter darauf reagiert.
7h8′		Schluß des Versuches. Ureter macht keine Kontraktionen mehr.

Versuche IX und X sollen illustrieren, inwiefern das im Ureterinneren selbst angreifende Toxin eine Wirkung auf dessen Kontraktionen ausübt. Durch das Einspritzen von Toxin ist sicher auch eine mehr oder weniger kräftige mechanische Reizung der Uretermuskulatur durch Dehnung hervorgerufen worden.

Die vorgenommenen Versuche haben meiner Ansicht nach ein eindeutiges Resultat geliefert. Als Wirkung des Toxinzusatzes erhielt ich stets eine momentane Änderung in der Häufigkeit und Intensität der Ureterkontraktionen. Die Stärke der Wirkung war im allgemeinen abhängig von der Toxinkonzentration. Daneben spielten aber spezielle Eigentümlichkeiten der untersuchten Harnleiter eine Rolle.

Durch Zusatz von großen Toxinmengen trat bei gleichbleibender niedriger Temperatur der Ringerlösung ein Aufhören der Ureterkontraktionen ein, d. h. die überlebenden Ureteren werden durch größere zugesetzte Toxinmengen gelähmt. Durch thermische Reize gelang es unter Umständen noch einige an Kraft weit zurückbleibende, nur mehr etliche Male sich wiederholende Kontraktionen zu erzielen, worauf dann unter überhandnehmender lähmender Toxinwirkung Stillstand eintrat.

Die Wirkung der Toxine in starken Verdünnungen ist eine reizende. Besonders disponiert dazu scheinen Ureteren zu sein, welche sich erst bei höheren Temperaturen, dann aber sehr energisch kontrahieren. Es gelang auf diese Weise ein sehr häufiges Zusammenziehen der Ureteren zu beobachten und Kontraktionstypen zu konstatieren, welche als Ureterkrämpfe gedeutet werden können. Diese Wirkung tritt auf sowohl bei der Anwendung der Kolitoxine als auch bei der Anwendung der Staphylokokkentoxine. Eine spezifische Wirkung des einen oder anderen Toxins ließ sich nicht feststellen.

Durch unsere Versuche scheint nun die Frage, die wir uns gestellt haben, beantwortet zu sein. Die Toxinwirkung spielt jedenfalls auch in der Pathologie der Pyelitiden eine wichtige Rolle. Wir sind imstande, neben den schweren Allgemeinsymptomen die wichtigste lokale Erscheinung dieser Krankheit, die Harnstauung im Nierenbecken mit der Toxinwirkung in Zusammenhang zu bringen. Ob diese Erkenntnis für die Therapie verwertbar sein wird, muß weiteren Untersuchungen überlassen werden.

Literaturverzeichnis.

Lewin und Goldschmidt, Versuche über die Beziehungen zwischen Blase, Harnleiter und Nierenbecken. Virchows Archiv **134**.

Valentin, Lehrbuch der Physiologie des Menschen **1**, 651; **2**, 430; **2b**, 462.

Donders, Physiologie des Menschen **1**, Aufl. 2, 498.

Ludwig, Physiologie **2**, 430. 1861.

Engelmann, Zur Physiologie der Ureteren. Pflügers Archiv **2**, 243.

Disse, Jahresbericht über die Fortschritte der Anatomie und Entwicklungslehre 1901.
Protopopow, Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Ureteren. Pflügers Archiv **66**, 1.
Setschenoff, Physiologie des Nervensystems 1866.
Ranvier, Leçons sur le système musculaire 391. 1880.
Stern, Thèse de Genève 1903,. Contribution à l'étude physiologique des contractions de l'uretère.
Alksne, Folia urologica **1**, Nr. 3, 388. 1907.
Sokoloff und Luchsinger, Zur Physiologie der Ureteren. Pflügers Archiv **26**, 464.
Slansky, Prager medizinische Wochenschr. **25**, 245. 1884.
Barringer, Folia urologica 1908.
Barbey, Über die Insuffizienz der vesikalen Ureterenides. Zeitschr. f. urol. Chir. **1**, 6.
Jakobelli, Heidenreich, Semblinoff, zitiert nach Alksne, Folia urologica **1**, Nr. 3, 388.
von Lichtenberg, Die aktive Behandlung der Pyelitis. Therap. Monatshefte **26**, Juni.
Karaffa Korbut, Folia urologica 1908.
Franke, Ätiologisches zur Koliinfektion der Harnwege. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1911, **22**, 7 H., 627.
Engel, Lenhartz, Littmann, Barlow, Fehling, Krenker, zitiert nach Archiv f. klin. Chir. **98**, H. 3. 1898.
Curega, Über die aktiven Substanzen des Bact. coli. Zentralbl. f. Bakteriologie **34**, Nr. 4.
Gilbert, Des poisons produits par le bacille intestinal d'Escherich. Compt. rendues de la soc. de biologie.
Roger, Archiv de Physiologie normale et pathologique 459. 1893.
Feodorow, zitiert nach Karaffa Korbut.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit „Untersuchungen über die Einwirkung von Bakterientoxinen auf den überlebenden Meerschweinchenureter“ Karl Primbs wurde in Straubing (Bayern) am 27. Februar 1887 als Sohn des dortigen Kaufmanns Josef Primbs geboren. Er besuchte ebenda das Gymnasium und verließ Sommer 1906 dasselbe mit dem Zeugnis der Reife. Hierauf diente er ein halbes Jahr beim 2. Feldartillerieregiment „Horn“ in Würzburg als Einjähriger und widmete sich dann dem Studium der Medizin an der Universität Freiburg (3 Semester), München (3 Semester), Kiel (1 Semester) und wieder München (3 Semester). Ende Wintersemesters 1909/10 bestand er in München das Physikum und am 2. Juli 1912 ebendort das Staatsexamen.

Seine Lehrer in Freiburg waren: Keibel, Kiliani, Hildebrand, Himstedt, Weismann, Löwy, Wiedershein, Gaupp, v. Kries.

In München hörte er Bayer, Rückert, Frank, Angerer, Klaußner, Amann, Gebele, Grashey und v. Müller; in Kiel Klingermüller, Lütje, Friedrich, Anschütz, Fischer, Heller, Falk, v. Stark; in München Angerer. Bauer, v. Döderlein, Eversbusch, Gebele, Richter, Schloesser, Rückert, v. Tappeiner, Bock, Kraepelin, May, v. Gruber, Jodlbauer.

Das praktische Jahr begann er am 15. August 1912, er war $4^1/_2$ Monate in der Kinderklinik bei Herrn Prof. Czerny, 5 Monate in der medizinischen Poliklinik bei Herrn Prof. Meyer und den Schluß seines praktischen Jahres machte er in der Ohrenklinik bei Herrn Prof. Manasse. Sommer 1913 war er in Straßburg als Hörer eingeschrieben und arbeitete bei Herrn Prof. Ewald im physiologischen Institut.